

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.181.559**

21 N° d'enregistrement national  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**72.15253**

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

- 22 Date de dépôt ..... 28 avril 1972, à 14 h 46 mn.  
41 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 49 du 7-12-1973.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 27/00.
- 71 Déposant : Société dite : A.E.C. SOCIÉTÉ DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE,  
résidant en France.
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, Paris (9).
- 54 Dérivés de l'indole, leur procédé de préparation et leurs applications.
- 72 Invention de : Jean Boch et Jean Molle.
- 33 32 31 Priorité conventionnelle :

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe hydroxy; alcoxy inférieur; nitro; amino; mono- ou di-alcoyl inf. amino; trifluorométhyle; phénoxy éventuellement substitué sur le  
 5 noyau par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou méthylène-dioxy; ou benzyloxy éventuellement substitué sur le noyau par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou méthylène-dioxy; ou bien, considérés deux à deux, peuvent représen-  
 10 ter un groupe méthylène-dioxy;

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur; alcoxy inférieur ou trifluorométhyle; ou, considérés deux à deux, peuvent représenter un groupe méthylène  
 15 -dioxy; et

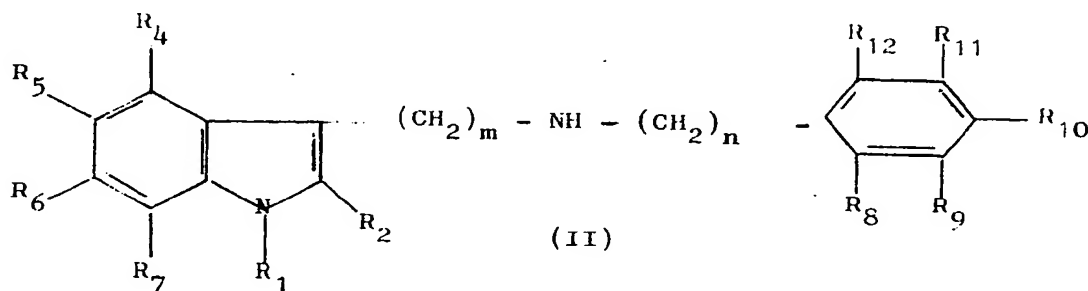
$m$  et  $n$  sont des nombres entiers de 1 à 3.

Par "alcoyle inférieur" ou "alcoxy inférieur", on entend ici des groupes contenant de 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés préférés sont ceux dans lesquels  $m = 2$  et  $n = 1$ .

20 L'invention comprend également les sels d'addition des composés de formule (I) avec des acides minéraux ou organiques.

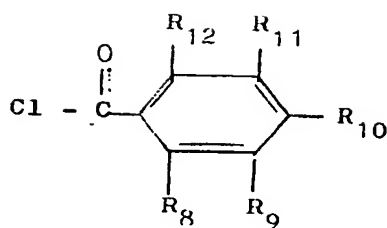
Elle a encore pour objet un procédé de préparation des composés précités, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :



25 dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les significations précitées, avec un agent d'alcoylation fournissant le groupe  $R_3$  tel que défini précédemment, et on recueille le composé de formule (I) ainsi formé.

A titre d'agent d'alcoylation, on peut utiliser notamment un  
 30 halogénure ou un sulfate d'alcoyle. Tout agent de mono-alcoylation convient pour cette réaction.

BAD ORIGINAL



(V)

et réduire ensuite l'amide obtenu au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium.

D'autres procédés de synthèse des composés de formule (II) seront évidents pour les spécialistes.

- 5 Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la préparation des composés de formule (I).

EXEMPLE 1.

Préparation du [(triméthoxy-3'4'5'benzyl)-méthyl-aminoéthyl]-3-indole.

- 10 a) Dans un ballon d'un litre, muni d'un dispositif d'agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, contenant : 10 g de tryptamine et 100 ml de méthanol absolu, on introduit, sous azote, 12,25 g de triméthoxybenzaldéhyde et 350 ml de méthanol. Il se produit une prise en masse suivie de dispersion. L'agitation est  
15 poursuivie pendant quinze heures à température ambiante. Une solution méthanolique alcaline de 100 ml contenant 5 g de NaBH<sub>4</sub> est introduite dans le milieu. On porte pendant une heure-et-demie à 60°C. On refroidit avec agitation, on acidifie à pH 3 et on neutralise immédiatement par NaOH N. On laisse agiter et cristalliser. On fil-  
20 tre le précipité, on essore et on sèche. Poids : 21,40 g. On obtient une poudre blanche constituée de fines aiguilles (F = 225°C) de [(triméthoxy-3',4',5' benzyl)-aminoéthyl]-3 indole.

Microanalyse : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HCl P.M. = 376,86  
C % : Th. = 63,76 Tr. = 63,28  
= 62,98  
H % : Th. = 6,40 Tr. = 6,58  
= 6,66  
N % : Th. = 7,43 Tr. = 7,32

- 25 (b) A une solution de 3,2 g de potasse dans 24 ml d'eau, on  
30 ajoute 8 g de [(triméthoxy-3'4'5'benzyl)-aminoéthyl]-3 indole obtenu en (a) et 48 ml d'acétone. On dissout l'ensemble à 30-35°C. On refroidit à 15°C et introduit goutte à goutte par l'ampoule 4 g de sulfate de méthyle en maintenant la température à 15°C. Après une

BAD ORIGINAL

On obtient une solution limpide. On refroidit entre 5 et 8°C, puis on introduit en vingt minutes 112 ml (1 eq. mol.) de sulfate de méthyle. On maintient la température entre 10 et 15°C pendant une heure-et-demie. On acidifie à pH 2 par HCl 5 N (200 ml), on évapore  
 5 l'acétone, on reprend par 2 litres d'eau, on extrait avec un litre d'éther éthylique et on alcalinise la phase aqueuse. On extrait trois fois par de l'éther (10 litres). On filtre le composé d'ammonium quaternaire qui précipite. On lave par NaOH N, puis à l'éther (2 litres). Les extraits étherés sont réunis et évaporés. Après sé-  
 10 chage sur sulfate de sodium, on obtient l'amine tertiaire cristallisée. On reprend par un minimum d'éther. On précipite au pentane, on filtre et sèche. Poids : 180 g. On obtient une poudre ambrée - F = 98°C.

15	<u>Microanalyse</u> : $C_{19}H_{20}N_2O_2$		P.M. = 308,38
	<u>C %</u> : Th. = 74,00	Tr. = 74,29	74,40
	<u>H %</u> : Th. = 6,53	Tr. = 6,66	6,62
	<u>N %</u> : Th. = 9,08	Tr. = 8,97	8,98

20

EXEMPLE 4.

[(Triméthyl-2'4'6' benzyl)-méthyl-aminoéthyl]-3 indole, HCl  
 (Composé N° 1063).

On dissout 8,5 g de [(triméthyl-2'4'6' benzyl)-aminoéthyl]-3  
 25 indole dans 58,50 ml d'acétone. On ajoute une solution de 3,9 g de potasse dans 29 ml d'eau. Après reflux, on additionne 3,65 g de sulfate de méthyle. Après une heure à 15°C, on acidifie à pH 2 par HCl N. On distille l'acétone sous vide. Le résidu est dissous dans l'eau et extrait une fois à l'éther pour éliminer le produit non  
 30 méthylé. La solution aqueuse est alcalinisée par NaOH N et extraite trois à quatre fois par de l'éther. La solution étherée est séchée sur  $SO_4Na_2$  et évaporée. Poids : 7,47 g. On prépare le chlorhydrate de façon habituelle au moyen de méthanol chlorhydrique.

35	Pour $C_{21}H_{26}N_2$ , HCl		P.M. = 342,91	F = 188-189°C (cristaux blancs)
	<u>C %</u> : Th. = 73,55	Tr. = 73,17	73,22	
	<u>H %</u> : Th. = 7,64	Tr. = 7,97	7,75	
	<u>N %</u> : Th. = 8,17	Tr. = 8,07		

TABLEAU I

N° du comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>7</sub> m	R <sub>3</sub>	n	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	For me	F °C	DL 30 ap- prochee mg/kg
1016	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		130	4000
1018	H	H	H	H	H	H	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		96	
1046	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		95	500
1048	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		72	500
1049	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	62	400
1051	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>		45	600
1061	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	HCl	85	350
1063	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl	188	2000
1064	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		109	1000
1071	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		63	1000
1074	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H		69	1200
1078	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	100	700
1080	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H		56	1000
1085	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H		70	1200
1083	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	H	F	H	H		68	700
1089	H	H	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	HCl	30	400

TABLEAU I (Suite)

N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	m	R <sub>3</sub>	n	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	For me	F °C	DL <sub>50</sub> appro ché mg/kg
1206	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		130	> 2000
1209	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	O-CH <sub>2</sub> -O	OCH <sub>3</sub>	H	H	HCl	160	> 2000
1212	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		111	> 2000
1214	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	O-CH <sub>2</sub> -O	OCH <sub>3</sub>	H	H		55	> 2000
1224	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		124	> 4000
1243	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	128	> 6000
1244	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	HCl	190	1000
1255	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	2	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	HCl	75	
1261	-CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )OCH <sub>3</sub> (4)	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	172	1000
1262	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2HCl	210	1200
1263	-CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )OCH <sub>3</sub> (4)	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	H	HCl	155	2000
1264	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	H	2HCl	230	1200
1265	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	2	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	HCl	115	
1266	-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		119	> 1000
1267	-CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )OCH <sub>3</sub> (4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2HCl	130	1400
1268	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3HCl	135	150
1271	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	183	1400

DO ORIGINAL

Les nouveaux dérivés de l'indole de l'invention sont doués d'importantes activités utilisables en thérapeutique, particulièrement sur le système nerveux et notamment sédatives, neuroleptiques, analgésiques, antisérotonine, hypotensives et adrénolytiques.

5 L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant les propriétés précitées, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé de formule (I) ou un sel d'addition avec un acide thérapeutiquement administrable de celui-ci.

10 Le principe actif est généralement associé à un véhicule ou excipient pharmaceutique.

On donnera ci-après, à titre illustratif, le résultat d'essais pharmacologiques effectués sur les composés de formule (I).

#### I - Toxicité aiguë.

15 Etant donné l'insolubilité dans l'eau de la plupart de ces produits, la détermination de la toxicité aiguë a été réalisée par voie orale chez la souris. Les DL<sub>50</sub> approchées sont données dans le tableau I précédent.

#### A - Etude des propriétés sédatives.

20 L'action sédogène, neuroleptique ou tranquillisante a été mise en évidence à l'aide d'une batterie de tests habituellement utilisée.

#### 1° - Potentialisation des barbituriques.

25 L'expérience a été effectuée chez la souris en utilisant comme barbiturique le Mébubartital sodique administré par voie intrapéritonéale. Les produits à tester ont toujours été administrés par voie orale sous forme de suspension.

30 Des lots de dix souris mâles reçoivent une dose infra-hypnotique de Mébubarbital sodique. On a vérifié que la dose de 25 mg/kg n'entraînait pas de sommeil chez les animaux utilisés. Cette dose de Mébubarbital sodique est associée à des doses croissantes des produits à tester et on détermine, pour chaque lot, le nombre de sommeils, le temps d'endormissement et la durée du sommeil. Les résultats sont donnés par moyenne de lot.

35 2° - Test de la traction : Test de Julou-Courvoisier.  
(J. Clin. Exp. Psychopath. 1956, 17, 25-37).

On utilise un fil de fer de 2 mm de diamètre et de 25 cm de longueur, tendu à 30 cm de hauteur. Les souris étant saisies par la peau du dos et la queue, on présente le fil à leurs pattes antérieures. L'animal est lâché aussitôt que les pattes ont saisi le fil.  
40 L'animal normal effectue son rétablissement immédiatement en moins

BAD ORIGINAL

cercles opaques et solidaires de la tige divisent celle-ci en dix compartiments égaux de 14 cm de longueur sur lesquels les animaux sont placés. Ces derniers sont préalablement sélectionnés afin d'écarte  
5 nante pendant trois minutes.

Les souris traitées sont déposées sur la tige à intervalles réguliers après l'administration du produit à tester et on note le nombre de chutes et le temps moyen de séjour sur la tige avant la chute.

10 On calcule la  $DE_{50}$  comme la dose provoquant 50 % de chutes à un temps déterminé après l'administration du produit.

6° - Test de catalepsie.

On utilise la méthode de Boissier et Simon (Thérapie 1963, 18, 1257-1277).

15 Les essais sont réalisés sur le jeune rat de 80 à 100 g suivant le test de croisement des pattes homolatérales. L'intensité de la catalepsie est d'abord notée toutes les demi-heures pendant deux heures et, ensuite, d'heure en heure pendant cinq heures.

7° - Test de la cheminée.

20 On utilise la technique de J. R. Boissier et Coll. (Med. Expérimentales 1960, 3, 81-84).

La  $DE_{50}$  est la dose qui empêche la remontée de 50 % des animaux à un temps déterminé après l'administration de la substance à étudier.

25 8° - Protection vis-à-vis de la toxicité de groupe à l'amphétamine.

Les essais sont réalisés sur des lots de dix souris mâles, trente minutes après l'administration de dexamphétamine qui est injectée par I.P. à la dose de 15 mg/kg. Les souris sont déposées  
30 dans des boîtes de 22 x 16 x 14 cm à une température maintenue exactement à 24°C.

On relève le nombre de morts au bout de deux heures et vingt-quatre heures.

B - Autres actions au niveau du système nerveux central.

35 1° - Action anticonvulsivante.

On utilise des convulsivants chimiques qui sont injectés par voie sous-cutanée aux doses de 120 mg/kg pour le pentétrazol et de 2 mg/kg pour le sulfate de strychnine. Le délai d'observation est d'une demi-heure. Les produits sont administrés, par voie orale,  
40 une demi-heure avant les convulsivants.



se manifester au bout de quinze minutes avec 70 % de chutes à la dose de 400 mg/kg.

La catalepsie recherchée chez le jeune rat par croisement des pattes homolatérales, n'a jamais été constatée même à la dose de 800 mg/kg.

Dans le test de la cheminée, des doses de 200 mg/kg provoquent une inhibition de 20 % durant plus de deux heures et cette inhibition atteint 80 % au bout d'une heure à la dose de 600 mg/kg.

On constate une protection partielle vis-à-vis de la toxicité de l'amphétamine sur des souris groupées, à la dose de 200 mg/kg.

Le produit ne protège pas les animaux vis-à-vis des agents convulsivants (pentétrizol ou strychnine).

Le produit possède une action analgésique mise en évidence par le test à la phénylbutazone à la dose de 200 mg/kg et sur le test de la plaque chauffante, à la dose de 400 mg/kg. Il potentialise, en outre, l'action de la morphine sur le test de la plaque chauffante.

Sur la pression artérielle du chien ou du lapin, le produit provoque une chute transitoire de la tension avec un effet adrénolytique marqué.

De l'ensemble de ces résultats, on peut reconnaître au produit des propriétés neuroleptiques. Son antagonisme vis-à-vis de la toxicité de groupe amphétaminique laisse prévoir des propriétés antipsychotiques. Il possède, en outre, des effets sédatifs importants montrés par les épreuves de la planche à trous et de l'évasion.

Il possède, d'autre part, une action analgésique et potentialise l'analgésique morphinique ainsi que l'hypnose barbiturique.

2° - /(Triméthoxy-3'4'5' benzyl)-méthyl-aminoéthyl-3 anisyl-1 indole. (Composé N° 1261).

L'administration du produit à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg ne provoque pas de sédation. Les animaux conservent une activité normale. Il n'y a pas de potentialisation des barbituriques par des doses de 200 à 400 mg/kg. Le test de la traction a toujours été négatif même aux doses sub-toxiques. Sur le test de l'évasion, il n'y a pas de modifications par rapport aux animaux témoins aux doses de 100 ou 200 mg/kg.

Il n'y a pas de protection vis-à-vis de la toxicité de groupe à l'amphétamine, ni vis-à-vis des agents convulsivants.

Mais du point de vue analgésique, l'action du produit débute

BAD ORIGINAL

mis en évidence sur la réaction vasculaire de cette amine chez le chien.

4° - [(Triméthoxy-3'4'5' benzyl)-méthyl-aminoéthyl]-3 phényl-2 indole. (Composé N° 1116).

5 La toxicité aiguë du produit étudié chez la souris donne une  $DL_{50}$  supérieure à 6 g/kg par voie orale et une  $DL_{50}$  supérieure à 4 g/kg chez le rat.

10 Du point de vue pharmacologique, les animaux qui reçoivent des doses de produit allant de 100 mg/kg à 2 g/kg présentent un état de sédation. On ne peut parler d'un effet hypnotique car le réflexe de retournement de l'animal est toujours présent. Les souris présentent un ptosis palpébral et les mouvements spontanés sont diminués, surtout aux fortes doses. L'apparition de cet état de sédation se manifeste dans les quinze minutes qui suivent l'administration par 15 voie orale.

Bien que ne procurant pas d'effet hypnotique, le produit potentialise l'hypnose barbiturique (Mébubarbital sodique ou Hexobarbital sodique).

20 Avec le Mébubarbital sodique, injecté à dose infra-hypnotique, le produit, à la dose de 200 mg/kg, détermine une durée de sommeil de trente-et-une minutes en moyenne.

Avec l'Hexobarbital sodique, il déclenche, à la dose de 200 mg/kg, une durée de sommeil de quarante-et-une minutes en moyenne.

25 Le test de la traction réalisé avec des doses allant de 100 mg/kg à 2 g/kg n'a jamais été positif, les souris ayant toujours effectué un rétablissement rapide sur le fil métallique.

Sur le test de l'évasion, il faut atteindre la dose de 200 mg/kg pour obtenir une diminution de l'ordre de 50 % du nombre de sorties.

30 Sur le test de la planche à trous, la diminution des explorations se chiffre à 18 % pour la dose de 100 mg/kg, à 73 % pour la dose de 200 mg/kg et à 83 % pour la dose de 400 mg/kg.

La motilité et la curiosité des animaux sont donc bien diminuées par l'administration orale du composé N° 1116.

35 Dans le test de la tige tournante, il faut atteindre des doses de 200 mg/kg pour obtenir 30 % de chutes.

Le produit n'a jamais provoqué de catalepsie, même aux doses élevées.

40 Dans le test de la cheminée, l'action du produit se manifeste au bout de dix minutes. Le maximum d'effet se manifeste au bout de

Les doses provoquant des effets pharmacologiques intenses sont très éloignées des doses toxiques et ceci permet une marge souple dans la posologie au cours de son utilisation clinique.

5° 5'-(Méthylène-dioxy-3'4'-benzyl)-méthyl-amino-éthyl-7-3-phényl-2-indole HCl (N° 1148)

La toxicité aiguë du produit recherchée chez la souris donne une  $DL_{50}$  supérieure à 6 g./kg par voie orale.

Du point de vue pharmacologique, les souris qui reçoivent des doses de produit allant de 50 à 400 mg/kg présentent un état de 10 sédation.

Des doses de l'ordre de 800 mg/kg ne provoquent pas d'hypnose, le réflexe de redressement de l'animal est toujours positif.

Les souris présentent une ptose palpébrale et les mouvements spontanés sont diminués. L'apparition de cette sédation se produit 15 dans le quart d'heure qui suit l'administration du produit par voie orale.

Le produit potentialise l'hypnose barbiturique. Avec le Mébubarbital sodique injecté à dose infra-hypnotique, le produit aux doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg provoque le sommeil chez respectivement 20 30 % des animaux avec une durée de 15 minutes et 70 % des animaux avec une durée moyenne de sommeil de 50 minutes.

Le test de la traction réalisé avec des doses allant de 100 à 400 mg/kg a révélé des réactions négatives chez 40 % des sujets à la dose de 400 mg/kg au bout d'une heure.

25 Sur le test de l'évasion, la dose de 100 mg/kg provoque une inhibition de 40 % du nombre des sorties et la dose de 200 mg/kg, une inhibition de 80 %.

Sur le test de la planche à trous, on obtient les résultats suivants : à la dose de 50 mg/kg, diminution de 15 % du nombre des 30 explorations, à la dose de 100 mg/kg, diminution de 52 % et à la dose de 200 mg/kg, diminution de 82 %.

La motilité et la curiosité des animaux se trouvent donc fortement diminuées par l'administration par voie orale du composé n° 1148.

35 Dans le test de la tige tournante, la dose de 400 mg/kg ne provoque que 10 % de chutes chez les souris.

Le produit n'a jamais provoqué de catalepsie même à la dose de 400 mg/kg.

Dans le test de la cheminée, le maximum d'action est atteint 40 au bout de 30 minutes et l'action se prolonge au-delà de 2 heures aux

Chaque dose unitaire peut contenir, par exemple, de 2 à 200 mg de principe actif.

L'exemple ci-après décrit la préparation de comprimés.

EXEMPLE 7.

5 A 100 g de composé N° 1116, on mélange pendant dix minutes dans un mélangeur cubique 1310 g d'un mélange de 92 parties de dextrose et de 5 parties de maltose et 75 g d'amidon. On ajoute 15 g de stéarate de magnésium et on mélange pendant cinq minutes au mélangeur cubique. On comprime à 150 mg sur une pastilleuse alternative.

10 Les noyaux ainsi obtenus, dépoussiérés et réchauffés, sont enrobés à l'aide d'un sirop de gomme de gélatine.

Après vingt-quatre heures de séchage à l'air libre, on polit les dragées dans un tonneau à cirer.

amino; trifluorométhyle; phénoxy éventuellement substitué sur le noyau par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou méthylène-dioxy; ou benzyloxy éventuellement substitué sur le noyau par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou méthylène-dioxy; ou bien, considérés deux à deux, peuvent représenter un groupe méthylène-dioxy;

$R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle; ou, considérés deux à deux, peuvent représenter un groupe méthylène-dioxy; et

$m$  et  $n$  sont des nombres entiers de 1 à 3; et leurs sels d'addition avec des acides.

2 - Dérivés suivant la revendication 1 dans lesquels  $m = 2$  et  $n = 1$ .

3 - Le  $\left[ \text{(triméthoxy-3'4'5' benzyl)-méthyl-aminoéthyl} \right]_3$  indole.

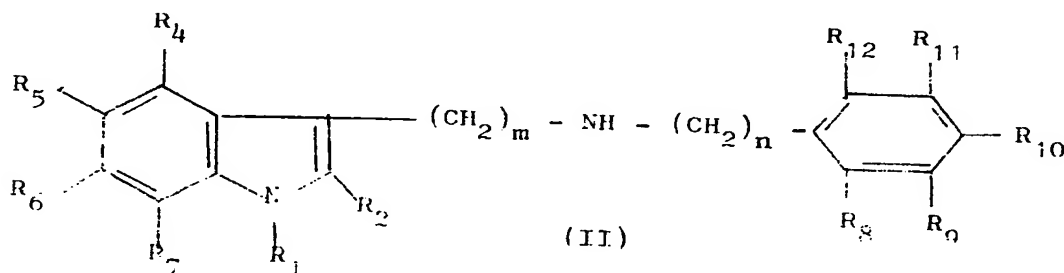
4 - Le  $\left[ \text{(triméthoxy-3'4'5' benzyl)-méthyl-aminoéthyl} \right]_3$  phényl 2 indole et son chlorhydrate.

5 - Le  $\left[ \text{(triméthoxy-3'4'5' benzyl)méthyl-aminoéthyl} \right]_3$  anisyl-1 indole et son chlorhydrate.

6 - Le  $\left[ \text{(triméthoxy-3'4'5' benzyl)-méthyl-aminoéthyl} \right]_3$  hydroxy-5 indole et son chlorhydrate.

7. Le  $\left[ \text{méthylène-dioxy-3',4' benzyl)-méthyl-aminoéthyl} \right]_3$ -phényl-2 indole et son chlorhydrate.

8 - Procédé de préparation des composés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les significations données à la revendication 1, avec un agent d'alcoylation fournissant le groupe  $R_3$  tel que défini à la revendication 1, et on recueille le composé de formule (I) ainsi formé.